

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

515

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(*Mention Médecine*)

PAR

Mohammad SADRI

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 15 décembre 1901, à Téhéran (Iran)

Contribution à l'étude des intolérances dues à l'ingestion des phénylarsinates

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PAR

Mohammad SADRI

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 15 décembre 1901, à Téhéran (Iran).

Contribution à l'étude des intolérances dues à l'ingestion des phénylarsinates

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
	LOEPEP.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique	MARION.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIÉTY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
BOULIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGU'ENAU.... Pathologie médicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTURJOU.. Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ... Pathologie médicale.
MOREAU Pathologie médicale.

MM.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RENARD Ophtalmologie.
RICHTER Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SENEQUE ... Pathologie chirurgicale.
TROISIERS Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.
LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
LEROUX Anatomie pathologique.
PHILIBERT ... Bactériologie.
VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VAL-
LERY-RADOT.
SEZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A SA MAJESTE REZA SCHAH PAHLAVI

NOTRE AUGUSTE SOUVERAIN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Je lui dois tout.

A MA MÈRE

En souvenir reconnaissant de tout ce qu'elle a fait pour moi. Avec l'expression de mon amour filial.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

in memoriam

A MES SŒURS

En témoignage de la grande affection qui nous lie.

A MON FRÈRE

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphiligraphiques
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Hommage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR A. SEZARY

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a accueilli avec la plus
grande bienveillance dans son service.*

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a toujours guidé de ses précieux
conseils.*

*Témoignage respectueux de vive recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. HOROWITZ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin Assistant de l'Hôpital Saint-Louis.

*Hommage de profonde gratitude pour la
grande bienveillance qu'il n'a cessé de nous
témoigner dans l'élaboration de ce travail.*

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR MATHIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER

INTRODUCTION

La classe des médicaments arsénicaux pentavalents comprend 2 variétés : les méthylarsinates et les phénylarsinates. Parmi ces derniers, deux :

1. *L'acide acétylamino-oxyphenylarsinique (ou stovarsol),*
2. *L'acide formylamino-oxyphenylarsinique (ou tréparsol),*

sont absorbables par voie buccale et se sont montrés actifs par cette voie.

Au début, ces arsenicaux administrables per os promettaient d'être des médications abortives pratiques et des adjuvants précieux pour le traitement curatif de la syphilis. Puis, abandonnés comme médicaments antisypilitiques, leurs indications se sont multipliées aux dépens des affections d'origine parasitaire, et, en particulier, les parasitoses intestinales ont trouvé dans ces produits des spécifiques puissants. On les emploie aussi dans certaines dermatoses (lichen plan). Ils rentrent également dans la composition de certains toniques nerveux spécialisés (stovarsolate de Ca).

La commodité de leur emploi (utilisable per os), d'autre part, a contribué largement à leur diffusion.

Leur innocuité était généralement admise au début.

Mais à mesure que les observations se multiplièrent, certains auteurs relatèrent des accidents consécutifs à leur ingestion.

En réalité, ces accidents sont rares et ordinairement peu graves¹. Leur existence ne se prescrit en aucune façon contre l'emploi si précieux du stovarsol et du tréparsol.

Mais, d'autre part, les innombrables avantages de cet emploi ne doivent pas faire oublier la possibilité de ces cas d'intolérance, survenant parfois d'une façon inattendue, alors qu'on avait observé toutes les règles d'administration, d'autrefois à la suite de l'emploi inconsideré des phénylarsinates.

Travaillant dans le service de notre maître, le Professeur Agrégé SEZARY, à l'Hôpital St-Louis, nous avons eu l'occasion d'observer des malades traités par le stovarsol per os (pour le lichen plan). Nous avons été témoin de quelques cas d'intolérance, nous avons trouvé dans la littérature médicale des cas analogues. Nous nous proposons de grouper les faits et les étudier, pour en dégager une conclusion d'ensemble.

(1) Nous n'avons trouvé que très peu de cas mortels dans la littérature médicale. 3 cas après ingestion de tréparsol (accidents encéphalitiques) et 2 cas à la suite de stovarsol (pyodermite et atrophie optique); d'autre part, nous signalons la gravité des accidents sanguins dont le pronostic doit être des plus réservés.

CLASSIFICATION DES ACCIDENTS

Nous les groupons de la façon suivante :

- 1) *Les accidents cutanés : les plus fréquents;*
- 2) *Les accidents digestifs;*
- 3) *Les accidents nerveux;*
- 4) *Les accidents sanguins;*
- 5) *Enfin les accidents de choc. Crise nitritoïde.*

Après un premier chapitre sur leur fréquence, nous consacrons à chacun de ces groupes un chapitre à la fin duquel nous apportons quelques considérations cliniques, puis nous étudierons dans une vue d'ensemble les conditions d'apparition de ces accidents (doses réactogènes — date d'apparition), ainsi que leur pathogénie, leur pronostic et leur traitement.

FREQUENCE

Ces accidents sont-ils fréquents ?

Sur un total de 200 malades, traités pour amibiase, par le stovarsol (employé dans les périodes interposées à la cure émétinienne en cures sériées de 10 à 14 jours, à la dose de 2 pastilles de 0 gr. 25 par jour), IZAR n'a trouvé que quatre cas d'hypersensibilité : c'est-à-dire une proportion de 2 pour 100.

Notre étude se porte sur 138 malades, atteints de lichen plan (cutané ou muqueux), traités dans le service de M. SEZARY à l'hôpital St-Louis (depuis avril 1935 jusqu'en avril 1938), par le stovarsol prescrit de la façon suivante : première cure de deux à trois comprimés de 0,25 par jour, les quatre premiers jours de la semaine, pendant 6 semaines. Repos de 3 à 4 semaines. Puis, deuxième cure de la même façon. Nous avons observé 17 cas d'intolérance, soit une proportion de 12 pour 100.

Ces 17 cas se répartissent de la façon suivante :

— Accidents digestifs purs	8
— — cutanés	7
— Accidents généraux (vertige, céphalée, douleurs lombaires)	2

Les intolérances cutanées et digestives se voient presque avec la même fréquence, puis viennent les accidents généraux (de choc). Les accidents nerveux et sanguins sont beaucoup plus rares.

LES ACCIDENTS CUTANÉS

Les manifestations les plus fréquentes de l'intolérance aux phénylarsinates pris par la bouche sont les accidents cutanés. Nous apportons ici le résumé de quelques observations recueillies dans le service de M. SEZARY à l'Hôpital St-Louis, ainsi que quelques exemples choisis parmi les cas cités dans la littérature médicale.

OBSERVATION I (*inédite*).

Mme S. M..., 64 ans, est traitée pour le lichen plan en janvier 1937, la première semaine; elle prend 2 comprimés de 0,25 de stovarsol pendant 4 jours (soit un total de 2 gr.). Aucun signe d'intolérance.

La deuxième semaine : la même dose répartie en 4 jours : le lendemain (5^e jour), apparaît une éruption érythémateuse, *scarlatiniforme*, généralisée, sauf sur la face, d'abord non prurigineuse, puis avec prurit léger. Fièvre à 40°. Anorexie. Ni vomissement, ni diarrhée.

On commande l'arrêt de traitement et on institue un traitement par extrait splénique : les phénomènes d'intolérance diminuent d'intensité pour disparaître en dix jours.

OBSERVATION II (*inédite*).

M. L. C..., 26 ans, consulte en septembre 1937 dans le service de M. SÉZARY pour un lichen plan très prurigineux. On lui conseille un traitement par le *stovarsol*, suivant le procédé habituel du service.

La 1^{re} série de traitement (2 comp. de 0,25 par jour les quatre premiers jours de la semaine, pendant 6 semaines) est très bien supportée, sans aucun signe d'intolérance. Amélioration sensible de lichen plan. Atténuation du prurit.

Après un repos de 3 semaines, le malade commence la 2^e série. Le lendemain de l'ingestion de 0,50 du *stovarsol*, il présente : une éruption faite de larges plaques érythémateuses localisées surtout à la face et sur la face externe des bras, très peu sur le corps; avec prurit intense amenant l'insomnie. Réapparition du prurit sur les lésions de lichen plan. Pas de fièvre. Pas de troubles de l'état général.

Arrêt de traitement : les phénomènes cutanés ne durent que 48 heures.

Le traitement est repris la semaine suivante : 2 comprimés par jour. Le soir du 2^e jour (c'est-à-dire après l'ingestion de 1 gr. de produit), malaise léger; le lendemain : fièvre, érythème avec les mêmes caractères.

De plus : palpitation et tachycardie.

Arrêt de traitement : les réactions cutanées durent 2 jours.

Le malade essaie de reprendre du *stovarsol* une

semaine après : il prend un seul comprimé le matin ; le soir apparaissent quelques plaques érythémateuses sur la face. Il arrête le traitement, les signes disparaissent en 24 heures.

On renonce à la thérapeutique stovarsolique.

OBSERVATION III (*inédite*).

Mme X..., âgée de 40 ans, est traitée pour le lichen plan. Elle prend deux comprimés de *stovarsol* le matin à jeun. Le soir, elle présente une fièvre élevée, et le lendemain une *éruption morbilliforme*, qui ne dure que quelques jours.

(Elle avait reçu, 6 mois avant, une série de *stovarsol* en injection sous-cutanée, qu'elle avait bien tolérée).

Elle essaye de reprendre le traitement 2 mois après. Elle prend un seul comprimé ; dans la journée, elle présente une fièvre élevée qui disparaît le lendemain, sans éruption.

OBSERVATION IV (*inédite*).

Femme âgée de 75 ans, ayant pris, à titre de tonique nerveux, une préparation spécialisée contenant stovarsolate de calcium. 5 jours après le début du traitement, elle présente :

- fièvre (qui a duré environ 5 jours),
- éruption généralisée, *morbilliforme*,

— diminution très accusée de l'acuité auditive qui n'a rétrocedé que quinze jours plus tard.

La médication n'a pas été reprise.

OBSERVATION V

(GAZENEUVE : *Archives de médecine et pharmacie navale*, n° 2, 1929, p. 254).

Le quartier-maître C... était en Extrême-Orient, embarqué sur le *La Grandière* depuis mai 1928.

En septembre et octobre 1928, il présenta des troubles dysentériques rapportés à une infection amibienne chronique. Il fut hospitalisé au début d'octobre à Wankiato près de Tchanking. Après l'absorption, trois jours de suite, de deux comprimés de *stovarsol* à 0,25 (dose thérapeutique faible et habituelle), C... faisait des accidents cutanés rapidement graves, accompagnés de diarrhée profuse (éruption urticarienne généralisée, bulleuse, avec état fébrile).

C... était évacué sur l'hôpital Sainte-Marie, de Shangai, où il arrivait le 3 novembre.

Le malade était, à son arrivée, dans un grand état de prostration.

L'éruption urticarienne généralisée, bulleuse par place, avait été suivie de desquamation par larges plaques; l'épiderme des deux mains, jusqu'aux extrémités des doigts, se détachait en masse, comme un gant retroussé. Les surfaces cutanées de la face interne des cuisses, des bras, étaient exfoliées. Cette

exfoliation des plans épidermiques était bientôt généralisée à presque tout le corps, et se compliquait de lésion de suppuration cutanée. Le malade était bientôt couvert de la tête aux pieds de croûtes suintantes, répandant une affreuse odeur.

Etat subfébrile, vomissements, subictère, diarrhée continue et profuse, absence de sommeil, conscience normale.

Durant la seconde semaine, des escarres larges se manifestèrent, creusant rapidement les deux régions fessières. Une septicémie staphylococcique survint; la fièvre s'éleva et resta continue; des furoncles et des abcès cutanés apparurent sur de nombreux points du corps.

Le malade mourut le 28 novembre, malgré les soins difficiles et dévoués qui lui furent prodigués.

C... présentait une sensibilité particulière à l'arsenic; à la suite d'une injection de 914 faite à l'hôpital Sainte-Anne à Toulon en 1925, il avait eu une réaction cutanée importante, obligeant à suspendre ce traitement.

OBSERVATION VI

(MONNEROT-DUMAINE, *Gaz. méd. de France*, 15 octobre 1934, p. 865).

Mme C..., française, souffrant d'un syndrome dysentérique, fait venir un médecin qui prescrit du stovarsol le 26 novembre 1933. Le jour même, dans le courant de l'après-midi, la malade prend 0,75 de

stovarsol, dose peut-être un peu forte pour le premier jour, d'autant plus qu'il s'agit d'une femme petite, de faible corpulence. Les quatre ou cinq jours qui suivent, elle prend 1 gr. par jour. L'état de l'intestin s'améliore rapidement.

Le 4 décembre, soit 8 jours après la première prise de *stovarsol*, Mme C... se réveille avec un peu de fièvre (38°). Pensant qu'il s'agit d'un malaise banal, et bien que souffrant de céphalée, elle vaque à ses occupations et même sort en ville. Elle ne présente aucun catarrhe oculo-nasal. Dans toute la journée, elle se sent fatiguée; le soir, elle a 38°6, mais dîne et se couche. Le lendemain, elle se réveille avec une éruption et nous appelle. Nous la voyons à 2 h. de l'après-midi.

Dès l'abord de la malade, nous pensons à la rougeole, car l'aspect de l'exanthème est rigoureusement *morbilleux*. Puis, nous passons à un examen plus détaillé :

L'éruption est très étendue; elle semble s'être généralisée plus rapidement qu'une rougeole; elle existe déjà aux jambes; elle est probablement apparue presque partout à la fois. Ce sont des macules roses, semblables à celles de la rougeole, nombreuses et séparées par des intervalles de peau saine. L'éruption est légèrement prurigineuse.

Dans le cou, surtout le long du sterno-cléido-mastoïdien, il y a des ganglions gros et un peu douloureux, comme dans la rubéole.

Il n'y a pas de catarrhe nasal. Les yeux ne secrètent

pas, ne sont pas injectés, mais la malade dit que ses yeux « la piquent ».

Il n'y a pas de signe de Koplick, mais la bouche n'est pas indemne : il existe de la stomatite, surtout aux gencives rouges, un peu enflées et où il y a une rougeur diffuse.

La malade ne se souvient pas d'avoir eu la rougeole; mais elle a dû l'avoir en bas âge, car lorsqu'elle avait 10 ans, elle a couché dans le même lit que sa sœur qui avait la rougeole, sans contracter la maladie.

Les jours suivants, nous notons encore quelques petits symptômes : céphalée, toux, sans signe d'auscultation.

Toujours pas de catarrhe nasal. Pas de diarrhée.

L'éruption s'accrût d'abord sans que la fièvre s'élevât au delà de 38°8. En certains points, entre autres sur les bras, les macules confluent et forment de grands placards, dans lesquels il n'y a pas d'îlots sains. Sur chaque joue, il y a aussi un petit placard.

Puis, vers le 3^e jour, l'éruption commence à régresser. Le 6^e jour, elle a beaucoup pâli, mais elle est toujours prurigineuse. Le 12 décembre (9^e jour), il y a encore des marbrures, mais pas de desquamation. Nous notons des phénomènes colitiques, qu'on peut mettre sur le compte de la dysenterie toute récente.

Il n'y eut aucune desquamation. Les taches restèrent visibles très longtemps; plusieurs semaines, pâles, d'une couleur indécise, intermédiaire entre le mauve clair et le bistre; presque absentes à la face,

très nettes aux bras, surtout lorsque ceux-ci étaient exposés à l'air, ou en position déclive.

OBSERVATION VII

(GATÉ, BILLA — J. ROUSSEL et P. MICHEL : *Lyon Méd.*, 1929, p. 366).

Mme M., 20 ans, entre le 16 septembre à la Charité, dans le service de M. le Dr. TRILLAT (première infirmerie), étant enceinte de huit mois et demi, pour une arthrite blennorragique du poignet gauche.

Elle présente par ailleurs des phénomènes pulmonaires dont le début remonte à 1925 et qui se manifestent par une toux chronique, une expectoration hémoptoïque fréquente qui l'ont fait considérer comme tuberculeuse. Pourtant, l'état général est conservé, elle n'a pas de fièvre. L'examen approfondi permet d'écarter à peu près sûrement l'idée d'une bacillose pulmonaire (plusieurs bacilloscopies négatives après homogénéisation) et de se ranger au diagnostic de spirochétose broncho-pulmonaire de Castellani (spirochètes en très grand nombre dans l'expectoration) passé à l'état chronique à la suite d'un épisode aigu fébrile de 2 mois au cours de l'année 1925.

On institue alors un traitement par le *stovarsol* à doses progressives, sous forme de comprimés de 0,25. La malade absorbe 2 comprimés pendant les trois premiers jours, trois les trois jours suivants, enfin quatre comprimés pendant deux autres jours.

Ce qui représente une dose totale de 5 gr. 75 de stovarsol ingérée en 8 jours. On apprend alors, à ce moment seulement, par la malade, qu'une diarrhée intense (8 à 10 selles par jours) s'est installée depuis le deuxième jour du traitement et persiste depuis. On cesse immédiatement cette thérapeutique; néanmoins, le lendemain quelques macules érythémateuses apparaissent au niveau de l'abdomen pour se généraliser en 24 heures à tout le tégument.

Cet érythème est fait de petites macules très régulièrement arrondies, les plus larges atteignent la surface d'une lentille, non surélevées, d'un rose franc, confluentes en certains points, en tout cas partout très voisines et laissant entre elles de minimes territoires de peau saine, particulièrement au niveau de l'abdomen et des membres inférieurs.

Cette éruption, modérément prurigineuse, ne s'accompagne d'aucun énanthème; il n'y a pas de température.

Elle évolue très rapidement, l'érythème s'atténue le lendemain et disparaît complètement en quarante-huit heures, entraînant une légère et fine desquamation cutanée.

Signalons, en terminant, que cette malade, chez laquelle on poursuivit sans délai le traitement de sa spirochétose respiratoire en s'adressant cette fois au novarsénobenzol, toléra remarquablement ce médicament, qu'elle ne reçut d'ailleurs qu'à assez faibles doses (deux fois 0,15, puis deux fois 0,30 à trois jours d'intervalle chaque fois, enfin 2 injections de 0,30 à

une semaine d'intervalle), établissant ainsi une idiosyncrasie exclusive à l'égard du stovarsol.

OBSERVATION VIII

(GATÉ, BILLA, J. ROUSSELY et P. MICHEL : *Lyon Méd.*, 1929, p. 367).

Mme L..., 41 ans, vient consulter l'un de nous pour des troubles digestifs, s'accompagnant d'asthénie et d'amaigrissement.

On ne relève rien de particulier dans ses antécédents.

A l'examen des divers appareils, on note :

— Aux poumons : des séquelles de pleurite ancienne du sommet gauche paraissant bien guérie actuellement;

— Au cœur : les bruits sont normaux.

L'appareil digestif retient plus spécialement l'attention, car l'interrogatoire apprend que le sujet est constipé depuis 15 ans. Mais en faisant préciser, on s'aperçoit qu'il s'agit en réalité d'une fausse constipation, car il y a des épisodes diarrhéiques assez fréquents avec débâcles de scybales très dures noyées dans du mucus.

L'examen de l'abdomen ne révèle rien de particulier, si ce n'est que le foie est sensible.

On pratique un examen des selles qui montre de nombreux kystes de *Lambli*a.

En possession de ce résultat, on institue un traite-

ment par le *stovarsol* qu'on administre à raison de 2 comprimés, dosés à 0,25 par jour.

Au huitième jour de ce traitement, on constate l'apparition d'un coryza avec sensation de picotement des yeux et larmolement, puis ensuite d'un énanthème de la cavité buccale s'accompagnant d'une élévation thermique à 37°9. Trois jours après, c'est-à-dire au onzième jour du traitement, apparaît une *éruption morbilliforme généralisée* rappelant, par son aspect et sa distribution, une éruption de rougeole. Cet exanthème pâlit et disparaît en 3 jours.

On conseille alors à la malade d'attendre quelques jours et de reprendre du *stovarsol* à la même dose. Vingt jours après la disparition de la première éruption, elle recommence une nouvelle cure. Dès le 3^e jour, apparaissent de nouveau les phénomènes déjà constatés d'énanthème et d'exanthème généralisé. Toutefois, celui-ci succède à celui-là dès le lendemain. L'exanthème présente les mêmes caractères que la première fois, mais il est un peu moins apparent, peut-être du fait qu'on a, cette fois-ci, interrompu la médication *stovarsolique* dès l'apparition des premiers symptômes.

Devant les résultats de cette seconde épreuve, on arrête définitivement le traitement.

OBSERVATION IX

(GATÉ, BILLA, J. ROUSSEL et P. MICHEL : *Lyon Méd.*, 1929, p. 368).

Mme D..., née Le B..., âgée de 41 ans, est entrée le 3 juillet dans le service hospitalier de dermato-syphiligraphie des Chazeux, pour une desquamation généralisée de toute la surface cutanée.

On ne relève rien d'intéressant dans les antécédents héréditaires. Dans les antécédents personnels, on note une pleurésie qu'elle aurait eue à l'âge de 20 ans. Elle n'a jamais eu aucune affection de la peau. Elle est mariée et a une fillette de 12 ans qui se porte bien.

L'affection actuelle a débuté il y a une quinzaine de jours à la suite d'un traitement par *le stovarsol* administré à la dose de deux comprimés de 0 gr. 25 par jour. Le médicament avait été administré pour combattre des troubles digestifs sur la nature desquels nous n'avons pu avoir des précisions. Elle a pris en tout 25 comprimés.

L'éruption a commencé par le haut du corps et s'est généralisée ensuite très rapidement. Elle était constituée par des plaques rouges d'étendue variable et qui confluaient plus ou moins rapidement et par des éléments disséminés qu'elle qualifie de « boutons » et qui semblent avoir eu des caractères papuleux. Elle s'accompagne de sensation locale très pénible d'irritation. La malade aurait eu de la fièvre à ce moment-

là. En quelques jours, le corps entier est le siège d'un érythème qui va en s'accroissant, mais qui commence bientôt à desquamier. La desquamation est d'abord furfuracée, puis ensuite en grands lambeaux. Il y aurait eu, à son dire, en certains points, de grosses bulles remplies d'un liquide clair.

A l'entrée dans le service, tout le corps présente un érythème confluent, la peau desquame en larges plaques; elle paraît comme décollée du derme sous-jacent.

C'est surtout aux mains et aux pieds que cette desquamation est intense. Elle rappelle en ces points celle de *la scarlatine*. Ces régions sont d'ailleurs le siège d'un érythème beaucoup plus foncé.

La peau se laisse bien plisser, et il n'y a pas d'infiltration. On ne note actuellement ni bulles ni vésicules.

Il persiste un très léger prurit.

La malade est apyrétique.

L'examen des divers appareils est entièrement négatif. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines. Les selles, quotidiennes, sont d'aspect normal, l'examen n'y révèle aucun parasite. On se contente de faire des applications quotidiennes de liniment oléocalcaire.

Le 13 juillet, on note l'apparition de quelques ganglions axillaires bilatéraux sans périadénite. Il y a à gauche un ganglion du volume d'une noix.

La réaction de Wassermann est négative.

La malade quitte le service complètement guérie à la fin du mois.

OBSERVATION X

(JAUSION, LONGIN et GAUCH : *Bull. Sté de Derm. et Syph.*, 1930, p. 552).

Le lieutenant S..., âgé de 30 ans, a eu à 10 ans une typhoïde grave et à 20 ans un ictère infectieux bénin, n'ayant pas duré plus de 8 jours et guéri sans rechute ni séquelles.

Il est atteint, depuis un séjour à Saïgon en 1927, de paludisme microscopiquement confirmé et ne subit jusqu'en avril 1928 qu'un traitement exclusivement quininique. A son retour en France, à cette date, deux violents accès palustres l'obligent à consulter des médecins qui prescrivent, puis maintiennent, un traitement au *stovarsol*. Du 25 avril au 5 mai, le malade absorbe quotidiennement 2 comprimés de 0 gr. 25 du médicament.

Le 5 mai à D..., après 11 jours de traitement et sous l'influence d'une dose totale de 5 gr. 50 de *stovarsol*, apparaît un placard d'érythème vésiculeux bien limité de l'avant-bras droit. La lésion est interprétée par le patient comme une brûlure et mise sur le compte d'une affusion accidentelle de pétrole.

L'éruption se généralise alors avec rapidité, très inflammatoire, très exoséreuse et très prurigineuse. Un médecin consulté ne contre-indique pas le *stovarsol*, que le malade continue à absorber régulièrement d'abord pendant la fin de mai, puis à forte dose pendant la première quinzaine de juin (11 gr. 50 en 11 jours).

Le 18 juin, le patient, dont l'état s'aggrave, est vu par le professeur PETIT-JEAN. Le diagnostic d'érythrodermie primitivement vésiculo-œdémateuse, puis exfoliante, est alors posé et la médication arsenicale est immédiatement suspendue. L'exfoliation est intense et c'est par poignée que l'on recueille les squames sur le plan du lit.

Au début de juillet, cette desquamation est toujours considérable; mais, sur l'ensemble du tégument remanié, des bulles apparaissent, plus ou moins symétriquement distribuées. Il s'en écoule d'abord une sérosité louche et fétide, puis un pus franc. On note aussi la chute des cheveux et des ongles. L'état général s'aggrave, et la température monte à 40°, tandis que s'installent l'insomnie et le délire.

Le 10 juillet, l'un de nous (LONGIN) est appelé en consultation auprès du malade, dont l'aspect tégumentaire est avant tout caractérisé par un suintement intense. Il y a des bulles aux avant-bras et un véritable éclatement de l'épiderme à la poitrine. Le visage est celui des grands brûlés. Les zones distales et non desquamées de la peau des membres ont une teinte noirâtre et une apparence momifiée qui rappelle l'aspect de certains sujets de l'amphithéâtre.

Puis, brusquement, la guérison s'amorce : le 18 juillet, l'épiderme commence à se réparer presque partout et notamment au visage et au thorax. Il persiste encore quelques bulles aux avant-bras, et sur les parties momifiées la desquamation se poursuit en lambeaux larges et épais, qu'il faut découper aux ciseaux pour les détacher.

Le malade, devenu transportable, est alors hospitalisé au Val-de-Grâce, le 8 août. Il est dans un état d'adynamie et de dénutrition extrême; mais la température est redevenue normale et la cicatrisation s'achève. Dès ce moment, et en dépit d'une escarre sacrée vite épidermée, la convalescence s'installe. Les cheveux repoussent; les ongles se réparent.

Mais il persiste sur les membres et le tronc un vaste bariolage leucomélanodermique que les photographies ci-jointes nous dispenseront de décrire. Ces épreuves datent malheureusement de la fin de l'hospitalisation, alors que les contrastes s'étaient notablement atténués. Car 15 séances de rayons intra-rouges ont pu obtenir une manière de brassage pigmentaire et, par là, la réduction des taches et l'effacement relatif de leur contour. Au début de son évolution leucomélanodermique, le malade avait l'apparence d'un nègre pie.

Or, il est intéressant de noter que la distribution des plaques est très grossièrement symétrique, comme pourraient l'être les éléments d'un vitiligo. En outre, le malade lui-même a constaté que les zones fortement hyperchromiques dessinaient les nappes les plus éruptives de son érythrodermie, régions d'abord très exoséreuses, puis intensément exfoliées. Ainsi, il semble qu'une même cause ait réparti la déchéance tégumentaire d'abord, la surcharge pigmentaire ensuite. La symétrie grossière n'est point celle des neuromètres, mais fait néanmoins soupçonner le rôle du système nerveux.

Le 8 novembre 1928, le malade quitte le Val-de-Grâce. Il a été atteint ultérieurement d'une polynévrite arsénicale typique, à prédominance chizopodale et sur les groupes extenseurs. L'on a alors enregistré, à B..., troubles sensitifs, parésie, atrophie, aréflexivité, et R. D. Mais ces accidents ont été fugaces et nous avons pu revoir le malade au début de l'année 1929 sans autres séquelles qu'une légère diminution de la force motrice des muscles extenseurs des mains et des pieds, et sans la moindre réaction tendineuse, fait contraire à l'évolution classique.

CLINIQUE

Ces accidents cutanés sont comparables point par point avec ceux observés au cours de l'emploi des arsénicaux par la voie parentérale. Ils surviennent soit précocement au début de la cure, soit tardivement à la reprise du traitement.

Certains phénomènes prémonitoires les précèdent souvent :

1) *des phénomènes digestifs* : anorexie, diarrhée, vomissements alimentaires ou bilieux et parfois une angine accompagnée de catarrhe oculo-nasal;

2) *troubles de l'état général* : asthénie, courbature généralisée, fièvre plus ou moins élevée;

3) et surtout *prurit ou cuisson de la peau*.

Puis surviennent les manifestations cutanées qui peuvent se présenter sous différents aspects :

1) Erythème :

- morbilliforme (Obs. III, IV, VI, VII, VIII);
- scarlatiniforme (Obs. I, IX);
- rubéoliforme;
- et même polymorphe.

2) Eruption urticarienne bulleuse (Obs. V);

3) Erythrodermie vésiculo-œdémateuse (Obs. X);

4) Troubles de la pigmentation cutanée (Obs. X);

5) Dermites artificielles (eczématides).

Nous n'insistons pas sur les caractères cliniques (l'incubation, les symptômes et l'évolution) de ces dermatoses, qui sont superposables aux manifestations cutanées, provoquées par tous les arsenicaux.

Quant à leur pronostic et leur traitement nous en parlerons dans un chapitre ultérieur.

LES ACCIDENTS DIGESTIFS

Ils précèdent souvent les accidents cutanés, mais peuvent s'observer d'une façon isolée. Ce sont :

- la *diarrhée*,
- les *vomissements (ou nausées)*,
- les *douleurs abdominales*,
- on a même signalé des *ictères*.

Souvent une fièvre plus ou moins élevée les accompagne.

OBSERVATION XI (*inédite*).

Mme Ph..., âgée de 34 ans, est traitée pour le lichen plan généralisé :

1^{re} poussée en 1929 : traitement par la liqueur de Fowler (X gouttes 2 fois par jour avant chaque repas — 2 cures de 15 jours séparées de 1 mois). Guérison.

2^e poussée en novembre 1936 : elle reprend le même traitement. Après la 1^{re} cure de liqueur de Fowler, qui paraît peu efficace, on change le traitement et on prescrit le *stovarsol*.

1^{re} semaine : 2 comprimés de 0,25 par jour, 4 jours de suite, bien supporté.

2^e semaine : après ingestion de 2 comprimés le 1^{er} jour, apparaissent des signes d'intolérance :

- nausées, vomissements,
- fièvre à 40° (avec frisson),
- céphalée,

pas de phénomènes cutanés, pas de prurit. Ces phénomènes se reproduisent à chaque absorption de stovarsol (même après un comprimé de 0,25).

OBSERVATION XII (*inédite*).

Mme Ch... L..., 51 ans, consulte le 5 janvier 1938 pour : lichen plan des cuisses avec eczématisation des lésions au tronc. On prescrit *le stovarsol* :

1^{re} semaine : 4 jours de suite, 2 comprimés de 0,25 par jour bien supporté.

2^e semaine : 1^{er} jour : 2 comprimés; le lendemain, apparition de *la diarrhée* (4 selles par jour), selles liquides, sans coliques, sans vomissements, ni fièvre, ni éruption.

2^e jour : 1 comprimé; la diarrhée s'accroît.

3^e et 4^e jour : 1 comprimé : s'ajoutent l'asthénie et l'amaigrissement.

On commande l'arrêt de traitement : les troubles s'améliorent pour disparaître en 15 jours.

OBSERVATION XIII (*inédite*).

Mme S... J... consulte le 21 mars 1938 pour un lichen plan dont le début remonte en février 1938, localisé aux cuisses, tronc et aux bras.

On prescrit le *stovarsol* suivant la règle de service.

Dès le début de traitement, on note l'apparition des *douleurs abdominales*, débutant 3 heures après chaque prise du médicament et durant quatre heures, douleurs que la malade compare aux douleurs de travail (elle a eu 2 enfants), survenant par intermittences; pas de fièvre, pas de vomissements, pas de diarrhée, parfois légère céphalée.

Les 3 derniers jours de la semaine (où la malade ne prenait pas de *stovarsol*), aucune douleur.

Ces phénomènes se sont reproduits les 2 semaines suivantes avec les mêmes caractères. A la 4^e semaine de traitement, les douleurs abdominales, survenant après chaque prise, diminuent d'intensité pour disparaître complètement, mais il y a apparition de la fièvre.

La malade prenant les 2 comprimés le matin, ne présentait aucun signe jusqu'à 5 heures; à partir de 5 heures, la température s'élevait progressivement pour atteindre 39-39°2 vers minuit, puis redescendait pour tomber à 37°8-38° le matin.

Les trois derniers jours de la semaine : pas de fièvre.

5^e semaine de traitement : la fièvre survient après chaque prise, exactement comme la quatrième semaine.

On commande alors l'arrêt de traitement.

LES ACCIDENTS NERVEUX

On attribue aux arsenicaux pentavalents, introduits par la voie parentérale, 3 catégories d'accidents nerveux, survenant d'une façon exceptionnelle :

1. *Les accidents polynévritiques;*
- 2) *Les accidents encéphalitiques (apoplexie séreuse);*
- 3) *Les névrites (optique, acoustique).*

Observe-t-on des accidents analogues au cours du traitement par les phénylarsinates per os ?

1. Accidents polynévritiques.

Remarquons tout de suite leur existence exceptionnelle, les cas cités dans la littérature médicale sont très peu nombreux.

Nous rapportons ici 3 observations de polynévrite à forme pseudo-tabétique dont l'étiologie post-sto-
varsolique paraît vraisemblable.

En effet, M. POROT, dans un rapport présenté à la Sté Médicale des Hôpitaux de Paris par G. GUILLAIN (*Bulletin de la Sté, 1930, p. 140*), apporte « Trois cas d'intoxication franche à manifestations neuro-sensitives assez vives, mais bénignes et curables, con-

sécutives à l'ingestion de stovarsol ». Dans les 3 cas, le rapport étiologique et chronique très net se confirmait par une superposition symptomatique et évolutive saisissante et par un rapprochement non moins frappant avec ce qu'on observe dans d'autres intoxications arsénicales médicamenteuses.

OBSERVATION XIV

Mme S..., âgée de 54 ans, accuse le 14 mai 1938, à son réveil, un brusque engourdissement et des raideurs dans les jambes : elle ne peut aller de son lit à son cabinet de toilette; elle a de la peine à se tenir debout; ses jambes sont lourdes « comme du bois », dit-elle. Elle ne peut marcher qu'en prenant appui des mains au mur ou sur des meubles.

Mais elle insiste surtout sur des sensations anormales et étranges qu'elle éprouve au niveau de ses membres inférieurs, sensations désagréables et douloureuses, l'empêchant de dormir : fourmis, picotement; ses jambes sont comme glacées; elle a dans les doigts de pied la sensation de froid intense et d'insensibilité; ses genoux sont comme dans un étau. Elle prend des bains de pied à la moutarde pour essayer de réchauffer ses membres : elle est surprise de ne pas sentir le mordant du synapisme.

Les troubles de la sensibilité subjective s'accusent de plus en plus; ses jambes sont comme « endormies » et, deux ou trois jours après, cette étrange

anesthésie subjective gagne le bassin et la malade présente de l'incontinence des urines et des matières, ne sentant pas le contact de leur écoulement. Cette incontinence ne dure qu'une huitaine de jours.

Quand elle se lève, dit-elle, elle a la sensation que son ventre gonfle et devient énorme, « comme si elle était enceinte de neuf mois ». (Elle a eu 4 grossesses à terme). Elle sent même dans les seins « comme une montée de lait ».

Autre symptôme transitoire : « quelques mouches volantes » devant les yeux.

Je vois la malade pour la 1^{re} fois le 25 mai. L'examen neurologique se résume ainsi :

— Sensibilité subjective : Troubles décrits plus haut, intéressant les membres inférieurs dans toute leur longueur, le bassin, et remontant à gauche jusqu'à la région pectorale où paraît exister une top-algie un peu plus fixe.

— Sensibilité objective : Aucune altération, sensibilité conservée à tous les modes (tact, chaleur, douleur, sensibilité profonde). A noter cependant une légère hypoesthésie des pieds, surtout au niveau de leur extrémité et un léger émoussement de la sensation du tact au niveau du flanc gauche. Pas d'astérognosie.

— Marche et coordination motrice : marche très mal assurée, très hésitante et titubante, mais sans caractère ataxique vrai. Les différentes épreuves de coordination (doigt au nez, talon au genou) sont correctes.

— Réflexes : tous les réflexes tendineux sont conservés et normaux sans exagération. Le réflexe plantaire est aboli (ni flexion, ni extension). Pas de réflexe de défense.

— Force musculaire : la force segmentaire est assez bien conservée, sans déficit prédominant sur la flexion ou l'extension. Pas d'atrophie musculaire. Pas de symptômes oculo-pupillaires. Pas de troubles sphinctériens actuels.

Une première ponction lombaire prescrite à ce moment montre des résultats un peu troublants :

- cytologie : 3 à 4 lymphocytes,
- albumine : 0,40,
- sucre : 0,60,
- Wassermann négatif (H8),
- Benjoin colloïdal : précipitation très légère dans les 2 premiers tubes.

On fait 2 injections intraveineuses de néosalvarsan, et après cette réactivation les résultats d'une deuxième ponction lombaire sont négatifs :

- cytologie : 0,8,
- albumine : 0,40,
- Wassermann : négatif,
- Benjoin : normal.

Autres examens de laboratoire :

- Wassermann : négatif dans le sang,
- Urée sanguine : 0,75,
- Urines : oligurie, pas d'éléments anormaux, diminution générale dans la diurèse des éléments normaux.

Nous sommes très embarrassé pour le diagnostic : éliminant la syphilis nerveuse à laquelle nous avons pensé un instant, nous envisageons la possibilité d'une sclérose en plaques, bien que l'âge de la malade soit peu en faveur de cette affection, ou d'une névrite à forme basse. Nous avons même pensé à la possibilité d'une compression médullaire au début à cause de topoalgie du flanc gauche superposé à la symptomatologie médullaire diffuse ; mais l'absence des troubles objectifs, de signes pyramidaux, de réflexe de défense, n'est guère en faveur de cette hypothèse.

C'est la malade elle-même qui attire, à 2 reprises et en y insistant, notre attention sur le fait que ces troubles nerveux sont apparus quatre jours après une cure de *stovarsol* qu'elle venait de faire.

Cette femme, robuste d'apparence, mère de quatre enfants, avait eu, dans ces dernières années, à plusieurs reprises, des accidents abdominaux et hépatiques pour lesquels on l'avait envoyée à Vichy. Un médecin de cette station avait constaté des lamblia dans les selles, en 1926, et avait prescrit une cure de *stovarsol*, d'abord à petites doses, 2 centigr. par jour pendant 10 jours tous les 3 mois.

L'année suivante (août 1927), le même médecin trouve encore des lamblia et renforce la cure de *stovarsol*, ordonnant un demi-comprimé de 0,25 par jour pendant 10 jours, tous les 3 mois. La malade fait une cure de 10 jours en février, après laquelle elle commence à sentir dans les jambes quelques douleurs qu'elle attribue à du rhumatisme.

Elle fit sa dernière cure (dix jours à 0,25) du 1^{er} au 10 mai 1928; sur la fin, elle se sentait énervée, « agacée » dans les jambes et ne dormait plus, quand se précisèrent un peu brusquement, le 14 mai, les troubles paresthésiques que nous avons racontés.

Nous acceptâmes la possibilité d'une intoxication arsenicale à forme sensitive et nous nous contentâmes d'un traitement anodin : bains galvaniques et petites doses de strychnine.

L'amélioration se poursuivait lentement et progressivement, permettant d'éliminer toute affection organique grave. La marche redevient à peu près normale au bout de 2 mois, restant cependant limitée comme durée.

Six mois après le début, j'eus l'occasion de revoir la malade. Elle se plaignait encore de ses orteils qui étaient « rétractés »; elle avait gardé assez longtemps des « impatiences musculaires » dans les mollets, qui l'obligeaient à se lever la nuit. Elle avait eu quelques poussées d'érythème sur le dos des mains et à la face. Enfin, elle insistait sur un symptôme subjectif particulier : « la sensation de décharge électrique » dans les membres supérieurs, à l'occasion de mouvements brusques de la tête. Elle ajoutait aussi qu'à certains moments, quand elle se comprimait un peu l'abdomen (ceinture) ou les pieds (chaussures un peu serrées), les sensations désagréables étaient plus marquées; c'était comme un « tremblement intérieur » et, sous les pieds, comme la sensation « de

marcher sur des paquets de ficelle ou des caouettes ».

Tout finit par rentrer dans l'ordre.

OBSERVATION XV

Un confrère âgé de 42 ans, vient me trouver en octobre 1928, à propos d'une ponction lombaire qu'un syphiligraphe l'engageait vivement à faire.

Il était malade depuis le printemps. En avril, il était allé dans le Sud Algérien et y avait contracté une dysenterie amibienne. Il l'avait guérie par une cure de *stovarsol* (dix jours à 0 gr. 25 par jour per os). Il rentre en France ensuite et c'est là qu'il commence à ressentir des troubles très pénibles dans les membres inférieurs : sensation de glace le long des jambes, d'onglée dans les orteils, de broiement dans les genoux, troubles parasthésiques très désagréables, gênant un peu la marche qu'il sent mal assurée; néanmoins, celle-ci reste correcte.

Au bout de quelque temps, il éprouve des sensations désagréables au niveau des membres supérieurs, en particulier une sensation très spéciale de « décharge électrique » quand il se penche un peu brusquement, pour ausculter, par exemple, un malade étendu sur son lit d'examen.

Un premier neurologiste consulté ne relève aucun stigmate objectif précis, mais devant la fixité et la ténacité des troubles sensitifs subjectifs, envisage la

possibilité d'une myélite spécifique (qu'il impute à une syphilis héréditaire probable, le confrère malade n'ayant jamais rien contracté personnellement). On fait un traitement mixte de bismuth et de mercure.

La situation ne s'améliore pas. Au bout de trois mois, notre collègue voit un autre neurologue qui envisage l'hypothèse d'une infection neurotrophe (névrite, sclérose en plaques), malgré l'absence de stigmates objectifs et l'intégrité des réflexes. Il conseille d'alterner des cures de salicylate de soude avec les cures antispécifiques. C'est alors que le syphiligraphe, estimant, dans l'incertitude du diagnostic, que le traitement spécifique suivi jusqu'alors est « trop ou trop peu », veut une précision et insiste pour une ponction lombaire qui dira s'il convient d'abandonner ou au contraire de renforcer le traitement. Le malade vient alors me trouver et me raconter son histoire, qu'il fait partir de sa dysenterie d'avril.

Instruit par le cas précédent, je fais part à notre malheureux confrère, très inquiet, d'un troisième diagnostic possible, celui de névrite sensitive arsénicale. Je lui fait préciser la date d'apparition des premiers symptômes et il m'apprend que c'est dix à quinze jours après la fin de sa cure de stovarsol que les premières douleurs ont apparû.

L'examen objectif ne révèle aucune modification des réflexes, aucun trouble de la coordination, aucune atrophie, aucun trouble objectif sensitif.

La ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien absolument normal et j'en fais état pour

confirmer mon diagnostic et faire un pronostic favorable.

En fait, en deux ou trois mois, tous les troubles paresthésiques finissent par disparaître complètement.

OBSERVATION XVI

Un homme de 53 ans, fonctionnaire, ancien sous-officier colonial, ayant eu autrefois quelques habitudes éthyliques, niant toute syphilis, vient me trouver, le 14 mai 1929, parce que, depuis quelques jours, la marche est devenue très difficile et qu'il éprouve, depuis quelques semaines, de vives douleurs dans les membres inférieurs et autres parties du corps.

Voici son histoire, telle qu'il la raconte :

Depuis quelques années, il était sujet à de petits accès de fièvre. Le 30 septembre 1928, il aurait eu un violent accès fébrile avec vomissements, qu'il met sur le compte d'une insolation. Il ne s'est pas remis depuis ce moment, dit-il, gardant de temps en temps des crises de diarrhée et des accès de fièvre.

Plusieurs examens de selles faits à Constantine (de novembre 1928 à avril 1929) décèlent « de très nombreux lamblia, très mobiles » (Dr. HENRY).

A la suite du premier examen, on lui avait prescrit du *stovarsol* par la bouche. Il en prend pendant 4 jours, 3 comprimés de 0,25 par jour. La diarrhée s'arrête pour faire place à la constipation. Il suspend le traitement. La diarrhée reparaît au bout de 15

jours. Reprise de stovarsol, de nouveau interrompu au quatrième jour à cause de la constipation. Le malade fait ainsi, pendant l'hiver, 5 à 6 cures de trois à quatre jours chacune.

C'est vers le mois de janvier qu'il commence à souffrir des jambes : sensation anormale de fourmillement et de froid dans les pieds; il a « comme des épingles » sous la plante des pieds. Les sensations anormales remontent jusqu'aux genoux. Quand il se frappe sur la rotule, il a, dit-il, des vibrations dans toutes les jambes, « comme s'il avait frappé sur des lames d'acier ».

En mars, extension aux cuisses et au bassin. Il a aussi quelques sensations anormales à l'extrémité des doigts, une sensation d'étreinte et de cuirasse au niveau du tronc. C'est à ce moment aussi que commence la difficulté dans la marche qui ne fait que s'accroître. Depuis quelques jours, la marche est devenue impossible.

Un médecin ne constatant pas de gros signes objectifs le traite d'exagérateur. Un autre pense à la syphilis, commence un traitement à l'acétylarsan. Mais le malade, après la première injection, se fait transporter à Alger à notre consultation.

A ce moment, nous notons :

Troubles ataxiques nets : démarche mal assurée, jambes écartées, et avec talonnement bien marqué : signe de Romberg positif. Station à cloche-pied impossible. Légère incoordination motrice dans l'épreuve du talon au genou.

A noter une légère maladresse des mains; l'écriture est troublée.

Sensibilité objective : les contacts sont perçus à peu près correctement partout, sauf à la face plantaire, particulièrement au niveau du gros orteil droit.

A la piqûre, hypoesthésie au même niveau.

Chaud et froid : différenciés partout, sauf au niveau des orteils; sensibilité osseuse conservée.

Quand le malade marche, la sensibilité est émoussée : il reconnaît un tapis d'un carreau, mais ne se rend pas compte quand il pose le pied sur un papier.

Rien aux membres supérieurs. Pas d'astéréognosie.

Sensibilité subjective : Au repos absolu, pas de sensations anormales. Mais dès qu'il bouge, le malade éprouve « comme un engourdissement de paralysie » et des douleurs vives.

Il a la sensation de corps étrangers au niveau des pieds, « comme du sable fin » et la nuit il frotte les pieds l'un contre l'autre comme pour s'en débarrasser.

Quand il marche, ajoute-t-il, la plante des pieds lui brûle « comme si on lui passait du feu ». Souvent, au repos, il éprouve le besoin de mettre ses pieds à l'air. Il a parfois « comme des bouffées de vapeur aux jambes, qui disparaissent brusquement pour faire place à une sensation d'eau glacée qui lui tomberait sur les membres ».

Du côté du ventre, il a la sensation que sa paroi veut « rentrer en dedans », « comme s'il avait des

crampons, comme si un étau le serrait ». Cette sensation existe aussi à la base de la cage thoracique; il a parfois la sensation que son cœur va être « compressé ».

Il a aussi des « sensations de décharge électrique » dans les membres. Quand il est assis par exemple, et qu'il tourne la tête ou se penche, il a brusquement une sensation de décharge électrique violente, surtout de l'aine au genou, quelquefois, mais plus atténuée dans le bras.

Le reste de l'examen neurologique est absolument négatif :

- Réflexes tendineux : normaux;
- Cutanés : plantaires, crémastériens, abdominaux : normaux;
- Pas d'atrophie musculaire;
- Pas de modification des réactions électriques.
- Pas de troubles sphinctériens. Pas de symptômes oculo-pupillaires.
- Pas de céphalée. Pas de dysarthrie.
- Ponction lombaire : pression normale (20); liquide absolument normal à tous points de vue.

Evolution : elle se dessine très favorable. Les dernières nouvelles reçues (27 juin) indiquent que le malade a pu recommencer à marcher au bout d'un mois, mais qu'il garde encore un certain nombre de troubles paresthésiques.

En résumé :

— *La 1^{re} malade* (obs XIV), faisait des cures de 0,25 par jour pendant 10 jours tous les 3 mois (elle avait commencé en 1926 avec 2 centigrammes par jour : en 1927, elle augmente les doses : $\frac{1}{2}$ comprimé par jour, et en 1928 un comprimé par jour).

C'est à la seconde cure qu'apparurent les premières sensations anormales et quatre jours après la 3^e cure, soit après 5 gr. au maximum, qu'éclata brusquement le pseudo-tabès.

— *Le second malade* (Obs. XV) ne prit que 2 gr. 50, répartis en dix jours. Les accidents paresthésiques débutent 15 jours après.

— *Le troisième malade* (Obs. XVI), fit un traitement discontinu : 5-6 séries de 3 comprimés de 0,25 par jour, 3-4 jours de suite, donc total entre 10 et 15 gr.

Début de traitement : Novembre 1928.

Début des accidents : Janvier 1929.

L'auteur s'étonne à juste titre de ce que l'intoxication s'est produite avec des formes médicamenteuses et à des doses qu'on ne songerait guère à suspecter à priori. (Tandis que dans les cas de névrites et de pseudo-tabès arsénobenzéniques, les accidents n'apparaissent que lorsqu'on dépasse le seuil minimum de 15 à 20 gr. et encore, faut-il le dire, exceptionnellement. M. SÉZARY n'a observé sur un total de 200 malades P. G. qui ont reçu par voie intraveineuse ou sous-cutanée plusieurs séries de 21 gr. de stovarsol à raison de 3 injections de 1 gr. par semaine, qu'un seul exemple de polynévrite sensitive).

S'agit-il d'une série médicamenteuse mal préparée ? L'auteur élimine cette possibilité.

Puis il se demande s'il ne serait pas plus logique d'incriminer le terrain ? « Deux de nos sujets étaient suspects au point de vue hépatique : notre première malade avait eu des atteintes antérieures du foie qui la conduisaient depuis plusieurs années à Vichy; le 3^e malade est un colonial; ancien éthylique; le second était un amibien de fraîche date, dont le foie pouvait être considéré comme encore sensibilisé. On peut toujours suspecter, chez ces parasités de l'intestin, une déficience hépatique qui met en carence la fonction hépatique ».

Nous faisons remarquer que les 2 malades des observations XIV et XVI faisaient plusieurs cures de stovarsol (séparées par des intervalles de 3 mois pour la malade de l'obs. XIV et de 15 jours pour le malade de l'observation XVI). Pourrait-on, dans ce cas, discuter le rôle possible d'une sensibilisation acquise ? Cela facilitera la compréhension de déclenchement des accidents névritiques par des doses qu'on ne peut consciencieusement qualifier de toxiques.

Autre remarque : la malade de l'obs. XIV avait commencé à sentir des douleurs dans les jambes à la 2^e cure (Février 1927). A notre avis, c'était déjà un signe d'alarme qui commandait l'arrêt de traitement ou tout au moins sa reprise avec prudence; peut-être en agissant ainsi aurait-on pu éviter les accidents polynévritiques déclenchés brusquement à la suite d'une 3^e cure avec un comprimé par jour pendant 10 jours en mai 1928.

CLINIQUE.

Au point de vue clinique, résumons l'enseignement de ces 3 observations :

1) Le début assez précoce, suit de très près l'ingestion médicamenteuse, apparaît au cours de la série, ou la suit de quinze jours au plus.

2) La symptomatologie est avant tout et presque exclusivement une symptomatologie sensitive subjective.

— Troubles paresthésiques des membres inférieurs, débutant par les pieds (acroparesthésie), remontant progressivement aux genoux, aux cuisses, pouvant intéresser le bassin et le tronc, et toucher légèrement aussi les membres supérieurs : sensations toujours désagréables traduisant la souffrance de toutes les sensibilités :

- Tact (fourmillement, picotement);
- Douleur (sous toutes les formes possibles suivant la richesse imaginative du sujet);
- Sens thermique (les malades insistaient tous sur la sensation de glace, de froid ou de brûlure);
- Sensibilité profonde (broiement, constriction, rétraction des orteils, distension du ventre comme dans la grossesse, sensation de montée de lait (Obs. XIV), insomnie comme corollaire.

Signalons aussi la sensation de décharge électrique dans les membres provoquée par les mouvements

brusques de la tête qui existait chez nos trois malades.

3) Pas ou très peu de troubles de la sensibilité objective. A l'acmé des troubles sensitifs subjectifs, on peut noter un léger émoussement des sensibilités objectives, et seulement au niveau des extrémités. Toutefois, chez notre 1^{re} malade, il y a une anesthésie temporaire des régions sphinctériennes entraînant de l'incontinence.

4) Les troubles de la marche ont été assez accusés dans 2 cas pour qu'on pût penser à une paraplégie. Dans la 3^e observation, la marche avait nettement le caractère ataxique et le signe de Romberg était présent.

2. Accidents encéphalitiques.

Ils sont beaucoup plus rares que les polynévrites. Nous ne connaissons que les 3 cas de malades traités par le tréparsol (rapportés dans la thèse de RODRIGUE : Paris, 1929) dont nous apportons le résumé. Les 3 cas sont terminés par la mort.

OBSERVATION XVII.

(E. MAY. — *Sté médicale des hôpitaux*, 1926, n° 2, p. 1176).

Il s'agit d'une malade de 43 ans, au début de la grossesse, traitée par mesure de prudence. (Elle ne

présente aucun signe clinique et biologique de la syphilis. A eu un enfant bien portant, mais dans l'intervalle elle a fait deux fausses couches).

Le traitement par le tréparsol a commencé un jeudi :

— jeudi : un comprimé de 0,25,
— vendredi : deux comprimés,
— samedi : 3 comprimés : pesanteur gastrique, coliques,

— dimanche : 4 comprimés.

Donc total 10 comprimés = 2 gr. 50.

Lundi : persistance des troubles digestifs, un peu accentués.

Mardi : deux vomissements, le deuxième teinté de sang. A 5 heures, brusquement, après une courte période où elle ne trouve plus ses mots, la malade tombe, frappée d'apoplexie.

Examen de E. MAY vers 9 h. du soir montre que :

— La malade est en plein coma, la respiration stertoreuse, la face est vultueuse;

— Il existe une hémiplégie gauche avec des crises de contracture des quatre membres.

Dans la deuxième moitié de la nuit, les vomissements reprennent sous forme de grande hématomèse de sang noir et la mort survient vers 5 heures du matin, 12 heures environ après le début des accidents.

Le diagnostic reste incertain : M. Et. MAY éliminant l'éclampsie et l'hémorragie primitive indépendante du médicament absorbé, conclut à la nature

toxique des accidents. Ce diagnostic est discutable pour M. FLANDIN qui croit que c'est la première fois que l'hémorragie cérébrale et l'hémiplégie sont signalées comme conséquence de l'intoxication arsénicale.

OBSERVATION XVIII.

(M. JEAN MAYER : *Bullet. de la Sté Fr. de Dermato. et Syph.*, 1929, p. 394-99).

Il s'agit d'un enfant de 9 ans, hérédo-syphilitique, traité à l'acide formylamino-oxyphénylarsénique (tréparsol) depuis 3 ans sans aucun signe d'intolérance. Il prend 4 jours par semaine un comprimé de 0,25 par jour, pendant six semaines tous les 3 mois.

En été 1928, il présente quelques troubles digestifs et une appendicite chronique suspectée.

En Novembre 1928, il subit une adénoïdectomie.

Il fait sa cure habituelle en décembre 1928 :

— 1^{re} semaine : 4 jours un comprimé par jour;

— 2^e semaine : 5 jours 1 comp. 1/2 par jour :
poussée d'urticaire.

— 3^e semaine : 4 jours un comprimé par jour.

Le 20 décembre : vomissements incoercibles, ventre douloureux mais souple, dépression musculaire et circulatoire extrêmement accusée, l'anurie.

Des consultants, médecins et chirurgiens, ne parviennent pas à trancher entre appendicite chronique et empoisonnement. Ce qui est évident, c'est que, avec le mauvais état général du malade, l'opération

est impossible. Vers la 18^e heure qui suit les premiers vomissements, l'enfant tombe dans le coma, la température monte vers 40°, le ventre reste souple, non ballonné, un syndrome méningé se développe avec contracture généralisée, cyanose, Cheyne-Stockes et l'enfant meurt en 2 jours.

Entre temps : examen de quelques cc. d'urine recueillie avait montré l'albuminurie. P. L. : 4 lymphocytes, 0,70 d'albumine,

B. W. partiellement positive,

Benjoin négatif.

L'auteur éliminant l'appendicite toxique et méningite aiguë propose le diagnostic de l'intoxication arsénicale (apoplexie séreuse pour M. MILIAN) pour lequel manque la preuve positive; il est basé surtout sur l'aspect clinique des manifestations et sur l'élimination de toute autre hypothèse satisfaisante.

OBSERVATION XIX

(MM. G. DARGEIN et DORÉ (*de Toulon*), *Sté Médicale des hôpitaux*, 1926, n° 2, pp. 1.653-1.655).

X..., 55 ans, ancien éthylique, entre à l'hôpital Sainte-Anne le 28 février pour hématomèse survenue le matin même à 7 heures.

Depuis 6 mois, il souffre des douleurs périombilicales survenant le matin au réveil et 3 heures après le repas de midi. Malgré ces douleurs, il ne suit aucun régime et continue à boire.

L'examen montre :

— Appareil digestif : langue sèche, mauvais état des dents, douleur latéro-sus-ombilicale (à droite), contracture du grand droit de ce côté; foie, rate : normaux.

— Tension : 16,5-9.

— Pas de troubles oculaires.

— Il y a abolition des réflexes rotuliens, achilléens et cutanés plantaires.

Les jours suivants : mœlena.

Examen du sang.

— G. R. : 3.900.000,

— G. B. : 16.000,

— W. : très fortement positif, +++++

On prescrit pendant 4 jours à partir du 4 mars le tréparsol, 4 comprimés par jour. Le 11, léger état de confusion, embarras de la parole, soubresauts tendineux.

Le 12 à 6 h. du matin le médecin de garde est appelé et constate :

— un état comateux : le malade fume la pipe, les yeux sont réversés en haut et à gauche : anesthésie cornéenne de ce côté;

— hypotonicité marquée;

— Babinsky bilatéral;

— Incontinence des matières.

P. L. : liquide clair,

— W. positive,

— albumine : 4 gr. 50,

— pas de réaction leucocytaire,

— G. R. : assez nombreux.

Le malade succombe le soir, à 22 h. sans avoir repris connaissance.

L'autopsie montre :

— Cœur grasseux : aorte athéromateuse,

— L'estomac : suffusion hémorragique, ulcère calleux de la région pylorique,

— Foie : muscade, sclérosé.

Pas de foyer cérébral, mais le faux du cerveau est fortement adhérent à gauche. On constate, uniformément répandu dans la substance blanche, un piqueté hémorragique, confluent surtout au niveau des lobes frontaux, mais il n'existe pas d'altération des noyaux, pas de foyer de ramollissement ou d'hémorragie, pas d'inondation ventriculaire.

3. Les accidents oculaires.

Ces accidents ne se voient pour ainsi dire jamais, avec un traitement bien conduit.

Nous n'avons trouvé que deux observations d'une interprétation douteuse, peu démonstratives et discutables.

OBSERVATION XX

(M. PICOT, *Sté d'Ophtalmo. de l'Est de la France*, 1929, p. 400).

Mme M..., 56 ans, petite mélancolique habituelle, consulte le 17 mai parce qu'elle souffre de la bouche

depuis l'extraction d'une dent, pratiquée trois semaines auparavant.

L'interrogatoire portant sur les antécédents personnels n'apprend rien d'intéressant, sinon une dépression physique et morale qui date de la première année de la guerre, et qui semble sans cause légitime, car la guerre a enrichi la malade et ne l'a privée d'aucun de ses proches.

L'examen montre une gingivite explosive, avec mobilité de toutes les dents qui subsistent, et une plaie gingivale à la place de la 2^e molaire inférieure droite, récemment extraite. La plaie n'est pas complètement cicatrisée; elle est recouverte, ainsi que le bord libre des gencives, d'un enduit pseudo-membraneux grisâtre, non adhérent.

L'état général paraît médiocre : la malade dit qu'elle n'urine presque pas.

D'accord avec le médecin traitant et le dentiste, il est prescrit un traitement local antiseptique et un traitement général diététique, tonique et diurétique. L'analyse des rares urines recueillies le lendemain décèle des traces indosables d'albumine.

La malade est revenue chez elle le 23 mai. L'état s'est considérablement aggravé : faciès infecté, température dépassant 39°, vaste ulcération en feuillet de livre de tout le bord droit de la langue, de la surface correspondante de la gencive et de la joue, grosse adénopathie sous-maxillaire et cervicale; l'ulcération est recouverte d'une fausse membrane adhérente et sphacélique dégageant une odeur infecte.

Le pronostic de cette stomatite ulcéro-membraneuse paraissant très grave, la patiente est aussitôt prise en clinique.

Traitement : sérum antigangréneux, grands lavages de bouche au Dakin, attouchement biquotidien des lésions avec un porte-coton glycérine imprégné de poudre de novarsénobenzol; et, par jour, 3 comprimés de 0,25 de *stovarsol* pendant 3 jours, soit au total 9 comprimés = 2 gr. 25.

Contrairement à tout espoir, la température rectale tombe à 36°6 le 3^e jour, au matin, et n'atteindra pas 38° pendant les 7 jours qui suivront. Parallèlement, l'état général se relève et la vaste lésion jugo-gingivo-linguale se déterge par l'élimination de larges lambeaux sphacéliques, qui, coupés aux ciseaux, laissent un cratère bourgeonnant, de bon aspect, mais assez profond pour faire craindre la perforation de la joue et la nécessité d'une ligature de la carotide externe à la chute de l'escarre linguale. Cependant, aucune de ces éventualités ne se produit, et la cicatrisation est complète le 10^e jour.

L'examen direct du prélèvement a montré de nombreux bacilles fusiformes, quelques spirilles, assez rares, et une riche flore d'infection secondaire (staphylocoques, pneumocoques, diplocoques et bacilles Gram.) Les cultures sur gélose et en milieux anaérobies (bouillon glucosé) ont développé des colonies de streptocoques et de staphylocoques. L'examen bactériologique et les cultures de sang ont été négatifs.

En revanche, l'examen cytologique du sang prélevé

pendant la période ulcéro-nécrotique montre une diminution des hématies (3.200.000 au lieu de 5.000.000), et surtout des leucocytes (1.700 au lieu de 6.000).

La leucopénie porte surtout sur les lymphocytes et les grands mononucléaires.

Bref, cette formule cytologique se rapproche de la formule agranulocytaire de Schultz. Elle montre au moins que la défense de la malade est médiocre.

Aussi croit-on devoir réserver le pronostic, tout en se réjouissant de l'amélioration immédiate.

Or, de nouveaux symptômes, inattendus, apparaissent pendant la période d'apyrexie relative, savoir :

1° L'absence de crise urinaire, la quantité d'urine des 24 heures n'ayant jamais dépassé 500 gr. (urines hautes en couleur et légèrement albumineuses), les diurétiques (lactose, lacto-sérum, théobromine, scillairène, boissons variées) se montrent inefficaces.

2° L'apparition, le lendemain de la suppression du stovarsol, d'une érythrodermie généralisée, prurigineuse, du type scarlatiniforme, qui s'efface progressivement en 4 jours, et dont l'étiologie reste douteuse, car elle peut être arsenicale, ou toxi-infectieuse.

3° Au deuxième jour de cet érythème, le réveil et l'aggravation considérable de l'état mélancolique habituel : stupeur, mutisme, asthénie, anorexie, constipation, crainte d'une mort prochaine, exprimée à chaque instant, comme un leit-motiv.

4° Evolution rapide d'une double atrophie optique. Quelques heures après l'apparition de l'érythrodermie, la malade accuse une vision colorée, alternati-

vement verte et rouge, phénomène subjectif d'abord imputé à l'état mélancolique. Le lendemain, la malade dit voir trouble, comme dans un nuage; deux jours après, elle reconnaît à peine les personnes qui entrent dans sa chambre et compte difficilement les doigts à un mètre.

L'examen ophtalmoscopique montre des papilles pâles, à bords nets; les artères sont très rétrécies; quelques-unes même sont vides de sang; le rétrécissement des veines est évident, moins cependant que celui des artères; la rétine prépapillaire est laiteuse, comme œdématiée; il n'existe aucune dénivellation des papilles; la macula est normale et n'a pas la teinte rouge cerise de l'embolie ou de certaines atrophies quiniques. Bref, on a l'impression d'un spasme.

Les réflexes pupillaires sont normaux.

La tension oculaire est normale.

L'étude du champ visuel est impossible chez une malade aussi prostrée; grossièrement pris à la main, il semble concentriquement rétréci.

Le sens chromatique est très émoussé; même le vert n'est pas reconnu. La tension rétinienne n'a pas été prise.

Je me demandai alors si les symptômes ophtalmologiques étaient d'origine arsenicale ou toxi-infectieuse. Et je me disposais à pratiquer des injections d'acétylcholine qui me semblaient susceptibles d'agir favorablement sur ce que je croyais être un spasme des vaisseaux réiniens.

Or brusquement, malgré la guérison persistante de

la stomatite ulcéro-membraneuse initiale, la température remonte à 39°4, après 7 jours d'apyrexie. Un état ataxo-adyynamique s'installe rapidement, avec langue rôtie, dents fuligineuses, et sans aucune localisation viscérale. La malade succombe le 10 juin, trois semaines après le début de son affection, et sans être devenue complètement aveugle.

En résumé : Il s'agit d'une malade (déprimée physique et morale) atteinte d'une stomatite ulcéro-nécrotique traitée par : sérum antigangréneux, attouchement au novar, et 2 gr. 25 de stovarsol répartis en 3 jours de suite.

Quoique les lésions buccales guérissent à la suite de ce traitement et la température revienne presque à la normale pendant une semaine, le pronostic reste réservé car : l'oligurie persiste et l'examen du sang montre une anémie de 3.200.000 et une leucopénie à forme agranulocytaire.

En effet, la crise urinaire ne se produit pas malgré les diurétiques variés. Au 4^e jour de traitement apparaît une érythrodermie généralisée qui s'efface en 4 jours. Quelques heures après l'apparition de l'érythrodermie, surviennent des phénomènes oculaires évoluant vers l'atrophie double. Au 2^e jour de l'érythème, l'état mélancolique s'aggrave.

Et après 7 jours d'apyrexie, la température remonte à 39°4 malgré la guérison persistante de l'infection locale, et la malade meurt dans un état ataxo-adyynamique 2 semaines après le début de traitement, 3 semaines après le début de son infection.

L'hémoculture a toujours été négative.

L'auteur discute l'origine toxique de l'atrophie optique :

« Bien que l'hémoculture ait été constamment stérile, il semble que la stomatite ulcéro-nécrotique fut l'origine d'une septicémie mortelle, responsable de l'érythème scarlatiniforme, du syndrome mélancolique et peut-être de la double atrophie optique.

« Le traitement arsenical serait ainsi mis hors de cause. D'ailleurs, si les érythrodermies, ordinairement bénignes, sont fréquentes au cours des traitements arsenicaux, aucun cas d'atrophie optique ne paraît avoir été imputé aux arsénobenzols. Les seuls composés arsenicaux organiques dangereux pour le nerf optique sont ceux de la série arsenique, notamment l'atoxyl. Or, la dose de stovarsol absorbée par la malade (9 comprimés de 0,25 en 3 jours) fut vraiment minime; et je n'ai trouvé aucun cas d'atrophie optique à la charge de ce médicament d'usage courant et déjà ancien ».

Il est vraisemblable que l'érythrodermie de la malade ne doit pas être attribuée à la même cause qui a déclenché son atrophie optique.

L'érythrodermie apparaît comme un phénomène d'intolérance comparable aux érythèmes du 9^e jour; elle est éphémère et ne dure que quatre jours; elle disparaît complètement alors que les autres signes généraux poursuivent leur évolution progressive. Nous la croyons en rapport avec le stovarsol (ou peut-être sérum anti-gangréneux).

Tandis que l'atrophie optique apparaît comme un phénomène toxi-infectieux. Les troubles oculaires, minimes au début, s'aggravent et deviennent de plus en plus intenses, suivant ainsi l'aggravation de l'état général, malgré l'arrêt de traitement arsenical. Par ailleurs, la dose de stovarsol, 2 gr. 50, prise par la malade, ne peut pas expliquer une intoxication médicamenteuse (et quoiqu'on peut donner comme argument en faveur de l'origine toxique de cette atrophie la diminution de la perméabilité rénale, qui facilite l'accumulation du produit); nous pensons, ainsi que M. PICOT le suppose, qu'elle est en relation avec une septicémie à point de départ buccal.

OBSERVATION XXI

(P. TOULANT (*d'Alger*). — *Algérie Médicale*, 1932, p. 459).

J'avais soigné, il y a 6 ans, M. R... pour une névrite éthylique, avec scotome central, troubles de la vision des couleurs, etc... La guérison était lente, mais l'acuité était revenue à la normale.

En novembre dernier, M. R... se plaint à nouveau de gêne visuelle, en m'affirmant qu'il n'avait fait aucun écart de régime.

Fond d'œil normal, acuité de 8/10, mais rétrécissement marqué du champ visuel.

Le malade me donne comme preuve de sa sobriété une dysenterie chronique et un paludisme qui

l'obligeaient à un régime sévère. Pour s'en guérir, il prenait depuis des semaines un comprimé tous les jours de 25 centigr. de stovarsol.

La suppression du stovarsol a été suivie de l'amélioration de la vision.

« J'ai suivi quelques autres cas, analogues mais moins nets, où l'usage prolongé de stovarsol et de quinino-stovarsol avait provoqué une gêne visuelle qui disparut avec la cessation du médicament ».

Cette observation montre, tout au plus, qu'il faut prendre certaines précautions chez les malades qui présentent une atteinte du nerf optique, et au besoin, savoir se passer du traitement par les phénylarsinates.

LES ACCIDENTS DE CHOC

Parfois, on observe chez les malades traités par les phénylarsinates per os, des phénomènes de choc, tels qu'on voit avec tous les arsenicaux, phénomènes qu'on a tendance à rapporter actuellement à une sidération brusque du système sympathique :

- vertiges,
- sueurs profuses,
- sensation de froid aux extrémités, pâleur du visage,
- asthénie profonde,
- tachycardie,
- états syncopaux

IZAR en a observé plusieurs cas. Ce sont des accidents en règle sans gravité, mais qui indiquent une sensibilité particulière du malade vis-à-vis des produits arsenicaux, et qui commandent l'arrêt du traitement.

La réaction peut quelquefois se manifester sous la forme *de la crise nitritoïde*.

M. FERNET en apporte un cas typique à la suite de tréparsol.

MORIEZ signale un cas de crise nitritoïde, à détermination utéro-placentaire, chez une femme enceinte, consécutive à l'ingestion de stovarsol.

Voici ces deux observations :

OBSERVATION XXII

(M. FERNET : *Bullet. de la Sté Fr. de Dermat. et de Syph.*, 1924, p. 396).

Il s'agissait d'une jeune fille hérédo-syphilitique, atteinte de kératite interstitielle, de surdité et d'une insuffisance aortique. Depuis longtemps, elle était soignée par le mercure.

Les injections intraveineuses étaient impossibles chez elle à cause d'une adiposité considérable. Nous avons essayé les injections intra-musculaires de sulfarsénol, mais cette médication n'avait pas été tolérée. Même à petites doses, le sulfarsénol provoquait de la fièvre et des érythèmes fugaces.

Nous avons donc prescrit le *tréparsol*, et comme nous connaissions l'intolérance de notre malade aux préparations arsénicales, nous avons commencé à toute faible dose : deux comprimés de 0 gr. 25. Le médicament ayant été pris le matin à jeun, il n'y a rien à signaler dans la matinée.

Brusquement, vers 2 heures, elle fut prise de congestion du visage, de vomissements. Le soir même, on constatait un érythème intense, généralités; la température dépassait 40°. Le lendemain, l'érythème persistait et le thermomètre marquait encore 39° 5. Le surlendemain, tout rentrait dans l'ordre.

Il s'agissait donc d'une crise nitritoïde typique re-

tardée, plus retardée même que lorsqu'elle survient après une injection intra-musculaire.

OBSERVATION XXIII

(A. MORIEZ (*de Nice*). *Progrès méd.*, 28 août 1925, p. 1.279).

Je donnai en consultation avec le Dr. Rosso, chirurgien de l'hôpital St-Roch, mes soins à une primipare de trente ans environ, dont d'état de santé habituel était excellent. Cette femme était enceinte d'à peu près huit mois et l'évolution de sa grossesse paraissait devoir être des plus régulières, lorsque l'un de nous pratiquant un examen obstétrical diagnostiqua un hydramnios de très notable volume.

Nous avions de bonnes raisons de penser à la nature spécifique de cet hydramnios, aussi avons-nous pris le parti d'instituer un traitement prophylactique destiné à prévenir l'évolution possible des accidents chez le fœtus et dans les enveloppes de l'œuf.

Nous voulions agir avec vigueur, sans cependant faire un traitement trop offensif, dans la crainte de déclancher une albuminurie. Je songeai à employer la voie buccale et j'employai *le stovarsol*, si facile à administrer; je prescrivis donc un comprimé par jour de 0,25. La toxicité du stovarsol est réputée faible puisqu'il est admis que l'on peut prescrire quotidiennement des doses de 0,75 à 1 gr., soit par séries de 3 à 4 jours en l'espaçant, soit d'une manière continue jusqu'à un taux global de 4 à 12 gr.

Je voulais être très prudent, aussi ai-je prescrit un seul comprimé par jour en surveillant de très près la malade; elle prit en tout 6 comprimés, soit 1 gr. 50 de stovarsol en 6 jours. J'étais loin de supposer qu'une dose aussi faible puisse avoir une répercussion fâcheuse sur la grossesse.

Or, voici ce qui arriva :

Appelé le matin pour visiter cette femme, parce qu'elle avait une fièvre à 38°, je pensais à un refroidissement léger et j'examinais sa gorge, lorsqu'elle me raconta que la veille au soir, elle avait eu, en se mettant au lit, une sensation bizarre de malaise, avec rougeur de la face, nausées, tension abdominale avec tiraillements lombaires; tout à fait par hasard, elle me raconta qu'elle venait d'observer une strie sanglante dans les urines.

Il n'y avait aucun doute, les tiraillements lombaires annonçaient un début de travail que la strie de sang venait authentifier.

J'avais cru d'abord à une poussée aiguë d'hydramnios; néanmoins, je suspendis la médication, par prudence. M. Rosso pratiqua dans la journée un toucher vaginal, et il prescrivit le repos au lit et un lavement laudanisé. Tous les symptômes se calmèrent, et le lendemain notre malade put se lever et reprendre sa vie courante; un mois après, elle accouchait d'un bel enfant à terme, du poids de 3 kg. 250 avec un placenta de 500 gr. environ, ce qui donne une relation des plus physiologiques entre le poids de l'enfant et celui du placenta.

J'étais toujours, avec les résultats de l'analyse, dans la pensée qu'il s'agissait d'une poussée larvée d'hydramnios aigu, quand le hasard d'une lecture mis sous mes yeux une clinique récente du Pr. GOUGEROT ayant pour objet l'étude des formes cliniques de la crise nitritoïde arsénicale. Je relevais au cours de cette lecture un exemple de crise à détermination utéro-placentaire survenue chez une secundipare traitée par l'As. intravineux aux doses progressives de 0,15, 0,30, 0,45; une seconde injection de 0,45 faite par M. GOUGEROT amena quelques secondes après une bouffée de chaleur abdominale avec utérus dur, un filet de sang à la vulve et un début de travail qui, dans le cas de M. GOUGEROT, ne put pas être enrayé et aboutit, 13 h. 10 après l'injection intraveineuse, à l'expulsion d'un enfant vivant, prématuré de 5 mois, qui ne vécut que quelques minutes. M. GOUGEROT conclut qu'il faut être prudent en matière de traitement arsenical chez la femme enceinte et qu'il vaut mieux utiliser la voie intra-musculaire, plutôt que la voie intra-veineuse.

Nous avons renchéri, pour notre part, sur ces règles de prudence, puisque nous nous sommes adressé à la voie digestive en employant des doses faibles; nous avons néanmoins occasionné une crise nitritoïde larvée, absolument indiscutable en l'espèce, car l'analyse des urines a révélé : une ammoniurie de 1 gr. 38 par 24 h. (au lieu du chiffre normal de 0 gr. 91); cette ammoniurie doit être interprétée comme une réaction clinique de défense contre l'acidité urinaire, qui était de 1 gr. 23 (calculée en acide phosphorique).

Ceci sans doute en raison de la présence des acides de la série diacétique (0 gr. 18 en acétone).

Il y avait en outre des traces de pseudo-albumine, des acides et des pigments biliaires, un excès de pigments scatoliques et d'urobiline.

On peut conclure que l'organisme fit effort pour saturer par l'ammoniaque les acides provenant d'une désintégration rapide des albuminoïdes.

Ces constatations de chimie urinaire prouvent que les accidents, très discrets du reste, que je viens de relater, sont bien en rapport avec une congestion utéro-placentaire d'origine arsenicale.

LES ACCIDENTS SANGUINS ¹

Comme tous les arsenicaux, les phenylarsinates sont capables l'entraver ou d'inhiber les fonctions de la moelle et créer ainsi des syndromes isolés ou associés de :

- l'érythropénie (anémie),
- la leucopénie (agranulocytose),
- la thrombopénie (purpura hémorragique).

Ces syndromes se groupent pratiquement de 2 façons pour réaliser, soit l'aleucie hémorragique, soit l'agranulocytose.

Ces accidents sont très rares et nous n'avons trouvé que quatre observations (par ingestion de stovarsol).

1) MM. HÉBERFELD et RUDOF, en 1933, apportent un cas de syndrome agranulocytaire, survenu après absorption de 19 comprimés de 0,25 de spiroxid (stovarsol allemand), chez une femme âgée de 18 ans, présentant une angine à monocytes; agranulocytose momentanée qui n'a duré que quelques semaines, se terminant par la guérison, ce qui est contraire à l'évolution normale de la maladie.

2) MM. P. E. WEIL et MENÉTRIER, en 1937, publient

(1) Dans la rédaction de cet article, nous avons eu recours à l'intéressante thèse de TAIEB (André) : Les myéloses aplasiques d'origine stovarsilique. Thèse de Paris, 1938.

deux observations d'aleucie hémorragique post-stovarsolique :

a) Le 1^{er} cas : il s'agissait d'un homme âgé de 63 ans, atteint d'une entérite chronique dysentérique traitée par :

— 10 comprimés de 0,25 les 10 premiers jours de Décembre,

— 10 comprimés de 0,25 les 10 premiers jours de Janvier,

— 20 comprimés de 0,25 les 20 derniers jours de Janvier.

Donc, total de 10 gr. Dix jours après, le malade présente un syndrome d'aleucie hémorragique très grave, mais qui guérit après 10 mois de traitement.

b) Le 2^e cas : homme âgé de 37 ans, traité également pour entérite chronique, 20 comprimés de 0,25 en 8 jours (juin 1937), 2 semaines après, apparaissent quelques signes inquiétants (purpura, gingivorragies).

Mais une nouvelle crise diarrhéique apparaît à la fin de juin; elle est alors traitée malgré l'état hémorragique par : 20 comprimés de stovarsol pendant 10 jours. En résumé, du 3 juin au 10 juillet, le malade absorbe 40 comprimés = 10 gr. de produit.

L'état du malade s'aggrave au cours de la 2^e cure et la mort survient rapidement dans un tableau d'anémie aiguë et d'hémorragie profuse. Aleucie hémorragique typique.

3) MM. CAROLI et MALLARME (1937), rapportent le cas d'une femme âgée de 48 ans, atteinte d'une diarrhée rebelle depuis des années.

Décembre 1935 : stovarsol : 0,25 par jour pendant 4 jours. 4 jours de repos — 4 semaines successives, donc total de 4 gr.

En août 1936, les troubles digestifs se manifestent de nouveau; nouvelle série de stovarsol pendant 15 jours.

Au milieu de septembre, apparaît un syndrome fait d'agranulocytose et de purpura hémorragique associés. Mort au début d'octobre.

En résumé, les accidents hématiques rentrent dans le cadre des aplasies médullaires par épuisement ou sidération de la moelle, qui ne guérissent pas dans la majorité des cas; au point de vue thérapeutique, ces cas s'opposent aux anémies du type Biermérien qui réagissent sous l'influence du traitement hépatothérapique.

CONDITIONS D'APPARITION DE CES ACCIDENTS

Doses. — Les doses réactogènes ne sont pas élevées, l'intolérance apparaît souvent avec des petites doses : 4 à 6 gr. (obs. I, VI, VII, VIII, IX, X, XIX), parfois au-dessous de 3 gr. (obs. III, V, XI, XII, XV, XVII, XX, XXII, XXIII).

Quelques-uns de nos malades ont supporté très bien la 1^{re} cure de stovarsol, 2 comprimés par jour les quatre premiers jours de la semaine pendant 6 semaines, soit un total de 12 gr. La sensibilisation ne s'est monifestée qu'à la reprise du traitement après 3 semaines de repos.

Date d'apparition. — Les accidents surviennent soit au début de la cure, soit à la reprise après un repos plus ou moins long.

Dans beaucoup d'observations, la réaction cutanée apparaît entre le 9^e et le 15^e jour.

Chez certains de nos malades, traités pour le lichen plan, l'intolérance est apparue au milieu de la deuxième semaine, chez d'autres, à la reprise de la cure après un repos de 3 semaines.

Certains sujets font des accidents dès le début. Ce sont des hypersensibles aux arsenicaux. Tel est le malade de l'observation V qui fait une éruption au 4^e jour de traitement. Ce malade avait déjà présenté

une sensibilité particulière vis-à-vis du novar. Tel est aussi le cas de la malade de l'observation XXII qui présente une crise nitritoïde avec 0,50 de tréparsol (elle n'avait pas toléré le sulfarsénol intramusculaire).

PATHOGENIE

INTOXICATION. — L'intoxication, possible théoriquement, ne peut pas être mise en cause dans les cas ordinaires. En effet, les doses sont très loin des doses toxiques, et à l'inverse de ce qu'on voit dans les intoxications médicamenteuses, les réactions ne sont pas proportionnelles aux doses employées.

Toutefois, on peut observer une exaltation des réactions, minimes au début, allant jusqu'à l'intoxication quand on n'a pas pris le soin de supprimer le traitement dès le premier signe d'alarme.

BIOTROPISME. — La question est difficile à juger.

Dans les observations, nous relevons un fait indéniable : dans la plupart des cas, l'éruption apparaît entre le 9^e et le 15^e jour de traitement. Ce sont des véritables érythèmes du 9^e jour. Sommes-nous en droit de penser à leur origine infectieuse ? Certaines particularités plaident contre cette hypothèse.

1) Absence de certains signes cliniques de la maladie infectieuse biotropique.

2) Persistance prolongée des symptômes.

3) Absence des complications propres.

4) Récidives fréquentes à chaque reprise.

Quoique les partisans de la théorie biotropique ont trouvé des réponses à chacune de ces objections, nous pensons qu'avec notre ignorance de la nature du virus infectieux causal, cette théorie ne pourra pas être démontrée d'une façon formelle, et nombre d'auteurs persistent à croire que le biotropisme n'est ni obligatoirement ni constamment en cause à l'origine des érythèmes du 9^e jour..

INTOLÉRANCE. — En réalité, il s'agit d'une intolérance dont on peut observer toutes les modalités :

Parfois, le malade présente une sensibilité spécifique vis-à-vis des phénylarsinates : tel est le cas de la malade de l'observation VII qui tolérait le novar alors qu'elle avait fait une éruption avec le stovarsol. C'est une *idiosyncrasie*.

D'autres fois, la sensibilisation semble acquise et les accidents apparaissent à la reprise de traitement, 2-3 semaines après la 1^{re} cure qui a été très bien tolérée.

Ce sont des réactions individuelles, inattendues, imprévisibles et illogiques, qui portent l'empreinte du sujet et non pas l'empreinte du produit administré. Elles surviennent avec des doses minimales ou moyennes — infra-toxiques. Elles sont capables de s'atténuer aux doses supérieures; enfin elles sont fluxionnaires et spontanément résolutive.

En un mot, elles ont tous les caractères des *intolérances*.

PRONOSTIC

Les accidents consécutifs à l'ingestion des phénylarsinates sont de pronostic variable :

1) Les accidents cutanés et digestifs guérissent en quelques jours, si on a pris soin de suspendre le traitement.

Les polynévrites sont plus longues à guérir; heureusement, elles sont exceptionnelles.

Ces accidents comportent peu de gravité, ne laissent aucune trace et guérissent sans séquelles.

(Mais n'oublions pas qu'il est possible qu'une infection secondaire de la peau vienne compliquer les choses et menacer l'existence du malade : le malade de l'obs. V en est un exemple, qui a présenté après l'absorption de 1 gr. 50 de stovarsol, une éruption urticarienne généralisée qui s'est compliquée d'une suppuration cutanée, de l'insuffisance hépatique, de troubles diarrhéiques graves, d'une escarre et d'une septicémie staphylococcique mortelle).

2) En ce qui concerne les accidents encéphaliques et sanguins, on n'a pas le droit d'avoir le même optimisme, tout au contraire, la terminaison fatale est presque de règle. Nous avons vu que les 3 cas de phénomènes encéphaliques survenus après l'ingestion de tréparsol se sont terminés par la mort. De même, d'une manière générale, le pronostic des accidents hématiques est très grave, l'évolution en est souvent fatale.

TRAITEMENT

PROPHYLAXIE.

1) La prudence s'impose chez des malades qui ont déjà présenté une intolérance aux arsenicaux. On doit commencer par des doses faibles pour augmenter progressivement.

2) Il faut prescrire les phénylarsinates à jeun.

3) La dose quotidienne ne doit pas dépasser 4 comprimés de 0,25, sauf dans les cas exceptionnels et momentanément seulement.

4) Pendant le traitement, on doit surveiller le malade pour déceler dès leur début des réactions d'intolérance (pour ainsi dire des signes d'alarme) qui commandent la suppression du traitement, ou au moins sa continuation avec une prudence extrême.

TRAITEMENT DES ACCIDENTS DÉCLARÉS.

1) Avant tout, l'arrêt de traitement : Quoique certains partisans de la théorie biotropique continuent le traitement et même augmentent les doses, nous croyons que cette manière de faire comporte souvent des risques. Donc, nous conseillons l'arrêt de traitement, quitte à le reprendre avec précaution après la guérison des accidents.

2) Traiter localement les accidents cutanés et éviter les infections surajoutées.

3) Surtout, soigner le terrain : on aura, d'une part, recours aux médications dites désensibilisantes en particulier hyposulfite de soude intraveineux, et, d'autre part, on traitera la tare glandulaire existante (hépatique par exemple).

4) En cas d'accidents nerveux : électrothérapie, mécano-thérapie (massages).

CONCLUSIONS

1. — Les phénylarsinates pris par la voie buccale, peuvent donner certains accidents cutanés, digestifs, nerveux ou sanguins et des troubles généraux dits de choc.

2. — Ces accidents surviennent :
soit au début de la cure,
soit à la reprise du traitement après un repos plus ou moins long.

3. — Ils sont de fréquence et de pronostic variable :

a) les accidents cutanés et digestifs, les plus fréquents, sont en règle bénins et guérissent en quelques jours, si on suspend le traitement.

b) Les polynévrites sont plus rares, et comportent une assez longue évolution, de quelques mois à un an, et même davantage. Mais elles guérissent aussi sans laisser des séquelles.

c) Tout au contraire : les accidents sanguins et encéphalitiques comportent un pronostic fatal à brève échéance, heureusement ils sont d'une extrême rareté.

4. — L'existence de ces accidents ne doit pas faire rejeter l'emploi des phénylarsinates, qui constituent

des médicaments précieux et qui par leur efficacité par la voie buccale, réalisent une forme très comode de traitement pour le malade et le médecin. Mais, celui-ci doit connaître la possibilité de ces accidents, afin de les prévenir en observant certaines règles de prophylaxie (voir page 80). Il pourra éviter les accidents graves en essayant de dépister dès leur début certains signes d'alarme, qui objectivent un état d'hypersensibilité du malade vis-à-vis de ces arsenicaux.

Vu : Le Président de la Thèse,

GOUGEROT.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BORY. — Intoxication par le stovarsol. *Bullet. de la Soc. Fr. de dermato et de syph.* Séance 17-5-23, p. 283.
2. CAROLI et MALLARMÉ. — Syndrome hémorragique avec agranulocytose dans un cas de diarrhée chronique traitée par un arsenical pentavalent. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1937, p. 129.
3. CAZENEUVE. — Un cas de mort par le stovarsol. *Arch. de méd. et de pharm.* Nov. 1929, p. 254.
4. DARGEIN et DORÉ. — Un cas de mort par le tréparsol. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 1653-1655.
5. DELMAS (de Cherbourg). — Eruption artificielle localisée à élément unique à la suite d'ingestion de tréparsol. *Bullet. soc. desmato. et syph.* 8 juillet 1926, p. 499.
6. FERNET. — *Bullet. Soc. dermato et syph.*, 1924, p. 396.
7. FLANDIN. — *Bullet. soc. dermato. et syph.*, 1925, p. 358.
8. FOURNEAU. — *Ann. Institut. Past.*, 1921, p. 571.
9. GATÉ, BILLA, ROUSSEL (J.) et MICHEL (P.). — Eruptions stovarsoliques. Discussion de leur mécanisme. *Lyon médical*, 1929, p. 366-368.
10. HEBERFELD et RUDOLF. — Agranulocytosis following treatment of lymphocytemie angina with acetarsone. *Wien. Klin. Wihnschn.* Juillet 1933.
11. IZAR (G.). — Caractères de l'hypersensibilité au stovarsol. *Paris méd.*, 8 août 1925, p. 139.
12. JAUSION, LONGIN et GAUCH. — Leucomelanodermie généralisée posterythrodermique après cure du stovarsol. *Bullet. soc. Fr. de dermato. et syph.*, 8 mai 1930, p. 552-556.
13. MAY (Et.). — Un cas de mort par le tréparsol. *Soc. méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 1176.

14. MEYER (J.). — Accident mortel pouvant être attribué à une intoxication suraiguë par l'acide formyl-amino-oxyphenylarsinique. *Bullet. soc. dermat. et syph.*, 1929, p. 394-399.
15. MILIAN et LAFOURCADE. — Deux érythèmes du 9^e jour provoqués par le tréparsol per os. *Bullet. soc. Fr. de dermat. et de syph.*, 9 juillet 1925, p. 352-356.
16. MILIAN. — Erythème et polynévrite par le tréparsol. *Revue Fr. de dermat. et de vénéro.*, 1927, p. 91-92.
17. MONNEROT-DUMAINE (d'Ismailia). — Erythème morbilliforme biotrope dû au stovarsol. *Gaz. méd. de France*, 15 octobre 1934, p. 885.
18. MONTEL. — Erythème toxique par le stovarsol. *Bullet. soc. de Pathologie exotique*, 8 octobre 1929, p. 630.
19. MORGAN (J.). — Notes sur le stovarsol toxique. *Ann. de l. I. P.* 15-3-27, p. 218 tiré de *Chin. Médic. J.*, 1926, p. 1089.
20. MORIEZ (A.) de Nice. — Crise, nitritoïde à détermination utéroplacentaire par stovarsol. *Progrès méd.*, 29 août 1925, p. 1279.
21. PICOT (Chaumont). — Erythrodermie et double atrophie optique après traitement arsénical (per os). *Soc. d'ophtalmo. de l'Est de France*. Séance 7 juillet 1929, p. 400.
22. POROT. — Troubles sensitifs et pseudo-tabès dûs à l'emploi du stovarsol par voie buccale. *Bullet. soc. méd. Hôp. Paris*, 1930, p. 140.
23. QUENARDEL. — Intolérance au stovarsol. *Bullet. soc. médico-chirurg. de l'Indochine*, N° 10, Décembre 1935, p. 1658-1660.
24. RODRIGUE. — *Thèse de Paris*, 1929.
25. SEMON (H. C.). — Acute stovarsol dermatitis. *Lancet*, 13-8-32, p. 340.
26. TAIEB (André). — Les myéloses aplasiques d'origine stovarsolique. *Thèse de Paris*, 1938.
27. TAST. — Erythème toxique par le stovarsol. *Centre médical*, N° 6, 1-6-1925 p. 129.
28. TOULANT. — La névrite optique due au stovarsol. *Algérie médicale*, 1932, p. 459.

29. TOURNEUX, FABRE et CADRAT. — *Toulouse médicale*, 1932, p. 61.
30. WEIL (P. E.) et MÉNÉTRIER. — 2 cas d'aleucie hémorragique consécutive à l'administration buccale de stovarsol, *Bullet. soc. méd. Hôp. Paris*. Séance 22 Janvier 1937, p. 109.

